

УДК 616.2-022.6/7-053.2-085:616-07

Обґрунтування симптоматичної терапії респіраторно-вірусних інфекцій у дітей

Т.О. Крючко, Т.В. Кушнерева, В.П. Харшман, Н.В. Кузьменко

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, Україна

Резюме

Обґрунтування симптоматичної терапії респіраторно-вірусних інфекцій у дітей

Т.О. Крючко, Т.В. Кушнерева, В.П. Харшман, Н.В. Кузьменко

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, Україна

Актуальність. Тонзилофарингіт (ТФ) – є найбільш поширеним проявом гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ), займаючи провідне місце серед лор-патології дитячого віку. Результати численних досліджень, свідчать про необхідність уникати застосування антибіотиків при гострих ТФ нестрептококової етіології. Необґрунтована антибактеріальна терапія сприяє розвитку резистентності до антибіотиків, виникненню небажаних реакцій на ліки, а також здорожує лікування. При неускладненому перебігу гострого ТФ показана місцева симптоматична терапія, що включає протизапальний, аналгетичний та імунокоригуючий ефекти.

Мета дослідження: оцінка ефективності профілактичного курсу препарату «Еребра» у передепідемічний період ГРВІ та оцінка ефективності комплексної симптоматичної терапії гострого тонзилофарингіту у дітей з ГРВІ.

Матеріали та методи. Обстежено 55 дітей основної групи, шкільного віку (6-10 років), що отримували Еребру профілактичним курсом у передепідемічний період ГРВІ впродовж 2-х тижнів та 20 дітей групи порівняння, аналогічних за віком, яким зазначений профілактичний курс не проводився. Спостереження за дітьми здійснювалось під час запланованих візитів (1 раз на місяць) та додатково, під час захворювання на ГРВІ.

Результати. Дослідження свідчить про достовірне зменшення частоти епізодів ГРВІ у 1,6 рази у дітей основної групи. Відсутність болю в ротоглотці на 3 добу реєструвалася у 2 рази частіше в групі пацієнтів, що

отримували в якості місцевої терапії Еребру ($p>0,05$). За даними фарингоскопії, регрес основних симптомів також вірогідно швидше відбувався в основній групі дітей. В ході дослідження встановлено зниження (у 2,5 рази) ризику формування вторинних бактеріальних ускладнень у дітей з ГРВІ, що отримували в якості місцевої терапії Еребру. Порівняно менший об'єм симптоматичної терапії та менша тривалість пропусків шкільних занять (у 1,5 рази) мали місце у дітей основної групи.

Висновки. Включення до комплексної симптоматичної терапії гострого ТФ у дітей препарату «Еребра» забезпечує мінімізацію об'єму лікування та зниження частоти вторинних бактеріальних ускладнень. Застосування 2-тижневого профілактичного курсу у передепідемічний сезон зменшує ризик рекурентних респіраторних інфекцій.

Ключові слова. ГРВІ, гострий тонзилофарингіт, діти, симптоматичне лікування, Еребра.

Резюме.

Обоснование симптоматической терапии респираторно-вирусных инфекций у детей

Т.А. Крючко, Т.В. Кушнерева, В.П. Харшман, Н.В. Кузьменко

Украинская медицинская стоматологическая академия, м. Полтава, Украина

Актуальность. Тонзиллофарингит (ТФ) - является наиболее распространенным проявлением острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), занимая ведущее место среди лор-патологии детского возраста. Результаты многочисленных исследований не рекомендуют применять антибиотики при острых ТФ нестрептококковой этиологии. Необоснованная антибактериальная терапия способствует развитию резистентности к антибиотикам, возникновению нежелательных реакций на лекарства, а также увеличивает стоимость лечения. При неосложненном течении острого ТФ показана местная симптоматическая терапия, включающая противовоспалительное, анальгетическое и иммунокорригирующий эффекты.

Цель исследования: оценка эффективности профилактического курса препарата «Эребра» в предэпидемический период ОРВИ и оценка

эффективности комплексной симптоматической терапии острого тонзиллофарингита у детей с ОРВИ.

Материалы и методы. Обследовано 55 детей основной группы, школьного возраста (6-10 лет), которые получали Эребру профилактическим курсом в предэпидемический период ОРВИ в течение 2-х недель и 20 детей группы сравнения, аналогичных по возрасту, которым указанный профилактический курс не проводился. Наблюдение за детьми осуществлялось в течении запланированных визитов (1 раз в месяц) и дополнительно, во время заболевания ОРВИ.

Результаты. Исследование свидетельствует о достоверном уменьшении частоты эпизодов ОРВИ в 1,6 раза у детей основной группы. Отсутствие боли в ротоглотке на 3 сутки регистрировалось в 2 раза чаще в группе пациентов, получавших в качестве местной терапии Эребру ($p > 0,05$). По данным фарингоскопии, регресс основных симптомов также достоверно быстрее происходил в основной группе детей. В ходе исследования установлено снижение (в 2,5 раза) риска формирования вторичных бактериальных осложнений у детей с ОРВИ, которые получали в качестве местной терапии Эребру. Сравнительно меньший объем симптоматической терапии и меньшая продолжительность пропусков школьных занятий (в 1,5 раза) имели место у детей основной группы.

Выводы. Включение в комплексную симптоматическую терапию острого ТФ у детей препарата «Эребра» обеспечивает минимизацию объема лечения и снижение частоты вторичных бактериальных осложнений. Применение 2-недельного профилактического курса в предэпидемический сезон уменьшает риск рекуррентных респираторных инфекций.

Ключевые слова. ОРВИ, острый тонзиллофарингит, дети, симптоматическое лечение, Эребра.

Abstract

Rationale for the symptomatic therapy of respiratory viral infections in children

T.O. Kryuchko, T.V. Kushnereva, V.P. Harshman, N.V. Kuzmenko

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

Introduction. Tonsillopharyngitis (TF) is the most common manifestation of acute respiratory viral infection (ARVI), occupying a leading place among the ENT pathology of childhood. The results of numerous studies indicate the need to avoid the use of antibiotics in acute TF non streptococcal etiology. Unreasonable antibacterial therapy promotes the development of resistance to antibiotics, the occurrence of adverse reactions to drugs, as well as expensive treatment. In the uncomplicated course of acute TF, local symptomatic therapy is indicated which includes anti-inflammatory, analgesic and immune-regulating effects.

Research objective. The aim of our study was to evaluate the effectiveness of the prophylactic course of the drug “Erebra” in the pre-epidemic period of ARVI and to evaluate the effectiveness of the complex symptomatic treatment of acute TF in children with ARVI.

Materials and methods of the study. 55 children of the control group, school age (6-10 years old) who received Erebra prophylactic course in the pre-epidemic period of ARVI for 2 weeks and 20 children in the comparative group, similar in age, who did not have a preventive course, were examined. Child surveillance was carried out during scheduled visits (once a month) and, moreover, during an ARVI.

Results. The study shows a significant decrease in the frequency of episodes of ARVI in 1.6 times in children of the main group. The absence of pain in the oropharynx on the third day was recorded 2 times more often in the group of patients receiving Erebra as local therapy ($p > 0.05$). Regression of the main symptoms is also likely to occur in the main group of children, according to pharyngoscopy of the oropharynx. Reducing (in 2,5 times) the risk of secondary bacterial complications in children with ARVI, received as a local therapy Erebra in the course of the study. Relatively less volume of symptomatic therapy and less duration of school absenteeism (1.5 times) occurred in children of the main group.

Conclusions. The inclusion of Erebra in the complex symptomatic treatment of acute TF in children minimizes the amount of treatment and reduces the frequency of secondary bacterial complications. The use of a 2-week prophylactic course in the pre-epidemic season reduces the risk of recurrent respiratory infections.

Keywords. ARVI, acute tonsillopharyngitis, children, symptomatic treatment, Erebra.

Найбільш частим (до 80%) проявом гострої респіраторної інфекції, як у дорослих, так і дітей є тонзилофарингіт (ТФ). Гострі ТФ складають до 6%

первинних візитів до педіатра, при цьому біль у горлі являється домінуючою скаргою, що впливає на якість життя пацієнта [6, 14]. У дітей молодше 2-х років, більшість ТФ викликані вірусами, що мають тропність до слизової оболонки верхніх дихальних шляхів: риновіруси, коронавіруси, аденовіруси, які складають 30% від загальної структури. У кожної четвертої – п'ятої дитини виявляється Епштейн-Барр вірус (EBV); значно рідше (близько 4%) причиною респіраторних інфекцій є віруси грипу і парагрипу [3, 4]. Серед вірусних патогенів у невеликому відсотку виділяють також ентеровірус, цитомегаловірус (CMV), вірус Коксаки та вірус простого герпесу. Вірусна інфекція ротоглотки є більш поширеною, ніж бактеріальна і часто має такі симптоми, як ринорея, кашель (особливо хриплий, або крупоподібний), кон'юнктивіт, оральна і шкірна висипка.

Серед бактеріальних чинників, найбільшою загрозою в дитячому віці є бета-гемолітичний стрептокок групи А (БГСА), що у 25-50% випадків може бути причиною гострого ТФ у дітей віком 5-10 років [7]. Іншими бактеріальними чинниками ТФ є стрептококи групи С (5% від загального числа випадків), стафілокок, мораксела, *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* і анаеробні бактерії [13]. Враховуючи ситуацію, яка склалася в Україні щодо недостатнього охоплення вакцинацією дитячого населення, етіологія ТФ може бути представлена нетиповими збудниками такими, як дифтерійна і гемофільна палички [6].

Симптоматика стрептококового ТФ маніфестує із болі в горлі; триває 5-7 діб; на поверхні мигдаликів часто наявний острівчатий наліт і, у більшій мірі, ізольовані ознаки запалення в ротоглотці. Ускладнення зазвичай пов'язані із поширенням запалення на сусідні тканини: шийний лімфаденіт, перитонзиллярний абсцес, середній отит, мастоїдит, риносинусит. Діагностика БГСА-асоційованого ТФ проводиться за допомогою бактеріологічного дослідження мікробної культури ротоглотки або швидкого діагностичного тесту для БГСА [16].

Питання, що є предметом постійних обговорень є діагностика і тактика лікування гострого ТФ. За останні 19 років у світі опубліковано 13 національних гайдлайнсів діагностики та лікування гострого ТФ у дітей: 6 – у європейських країнах (Франція, Велика Британія, Фінляндія, Голандія, Шотландія, Бельгія); 6 – розроблено у США та 1 – у Канаді. Північно-американські, фінські і французькі керівництва регламентують своєчасне проведення одного з мікробіологічних досліджень та призначення антибіотиків у підтверджених випадках для попередження гнійних ускладнень і гострої ревматичної лихоманки. За іншими європейськими рекомендаціями, гострий ТФ – є доброякісним, локальним захворюванням; мікробіологічні тести не рекомендується широко використовувати і антибіотикотерапія проводиться лише в окремих випадках [13].

Результати численних досліджень, заснованих на принципах доказової медицини, свідчать про необхідність уникати застосування антибіотиків при гострих ТФ нестрептокової етіології [5, 6, 13]. Проте близько 50% матерів самостійно додають антибіотики до призначень педіатра при ГРВІ і 1/3 матерів надають перевагу самолікуванню антибіотиками, якщо температура тіла дитини вище 38°C [15]. Необґрунтована антибактеріальна терапія сприяє розвитку резистентності до антибіотиків, виникненню небажаних реакцій на ліки, а також здорожує лікування.

При неускладненому перебігу гострого ТФ показана місцева симптоматична терапія, що включає протизапальний, аналгетичний, імунокоригуючий ефекти. При цьому препарат має володіти протимікробною активністю, з відсутнім подразнюючим впливом на слизову оболонку порожнини рота, низькою швидкістю абсорбції і низькою алергенністю. Додатковими умовами, особливо актуальними в педіатричній практиці, повинні бути зручність застосування і відсутність неприємних смакових відчуттів. Таблетована форма лікарського засобу з розчиненням у ротовій порожнині сприяє тривалому впливу на вогнище запалення, а доставка активного компонента безпосередньо в осередок запалення забезпечує

швидкий ефект. Збільшення слиновиділення при розсмоктуванні таблетки має пом'якшувальний і заспокійливий ефект. Зі слиною виділяється лізоцим – природний антисептик, який крім активності проти грампозитивних, грамнегативних бактерій, грибів і вірусів, має імуномодуючу дію [6].

Одним із ефективних препаратів лікування гострого ТФ у дітей є Еребра® – сублінгвальні таблетки, виробництва заводу «Технолог» («ЛЕКХИМ»), відповідно до міжнародних стандартів GMP. Діюча речовина – гіпорамін, комплекс біологічно-активних танінів, що отримується із листя обліпихи крушиноподібної (*Hippophae rhamnoides* L.): галоеллаготаніни (не менше 60%), хлорогенова, кумарова, аскорбінова кислоти, катехін, епікатехін, рутин, кверцетин, ізорамнетин, елеагностид, каротиноїди, ефірні масла тощо [1].

Складні ефіри галової кислоти, виділені із листя обліпихи крушиноподібної, є основою танінів, олігомери або полімери катехінів або лейкоантоціанідіни, пов'язані між собою С-С зв'язками: стріктінін, ізостріктінін, казуаріктін, казуарінін, гіпофенін. Дубильні, або в'язучі властивості танінів базуються на їх здатності утворювати міцні зв'язки з білками, полісахаридами та іншими біополімерами. У місці дії таніни приводять до коагуляції білків позаклітинної рідини, що знаходяться на поверхні клітин, при цьому утворюється плівка, яка оберігає рецептори від подразнюючої дії зовнішніх факторів. Таким чином, основними фармакологічними ефектами танінів, які являються бажаними при лікуванні запальних процесів ротоглотки, є знеболююча; здатність викликати звуження судин зі зменшенням їх проникності і ексудації; зниженням активності прозапальних ферментів [8]. Протизапальні властивості та репаративна дія гіпораміну при місцевому використанні обґрунтовано представлені у роботах дослідників [9, 12].

Утворена на поверхні слизової оболонки плівка запобігає адгезії і проникненню вірусів і бактерій. Однією із властивостей танінів гіпораміну є пригнічення росту патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів:

грампозитивних (*Staphylococcus aureus*) і грамнегативних бактерій (*Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*), туберкульозних мікобактерій (*Mycobacterium tuberculosis*), а також грибів роду кандиди (*Candida albicans*) і деяких міцелярних грибів (*Microsporum canis*) [1, 2].

Про антимікробну активність гіпораміну, стосовно: *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Yersinia enterocolitica*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* повідомляється у роботах багатьох дослідників [8, 10, 11]. Проведені нами раніше дослідження співпадають з результатами інших авторів, що доводять наявність у гіпораміну протівірусних властивостей [4].

Отже, гіпорамін відповідає основним вимогам до препаратів, що можна використовувати для місцевого лікування запальних захворювань ротоглотки: має протимікробну, протівірусну активність, протизапальну, знеболюючу та репаративну дію; не чинить токсичного ефекту; має природне походження; відсутній подразнюючий вплив на слизову оболонку [2, 3, 4].

Мета нашого дослідження - оцінка ефективності профілактичного курсу препарату «Еребра» у передепідемічний період ГРВІ та оцінка ефективності комплексної симптоматичної терапії гострого тонзилофарингіту у дітей з ГРВІ.

Матеріал і методи дослідження. Під наглядом (в період з жовтня по грудень 2018р.) перебувало 75 дітей шкільного віку (6-10 років); спостереження за якими здійснювалось під час запланованих візитів (1 раз на місяць) та додатково, під час захворювання на гостру респіраторну інфекцію. При включенні дітей до груп спостереження враховували відсутність імунодефіцитних станів, алергічних захворювань та цукрового діабету; отримання згоди батьків дітей на участь в дослідженні.

Для оцінки ефективності профілактичного курсу у передепідемічний період ГРВІ, 55 дітей (основна група) впродовж 2-х тижнів отримували препарат «Еребра» у вигляді таблеток для розсмоктування в порожнині рота

(1 таблетка містить гіпораміну екстракту сухого 20 мг). Згідно інструкції застосування, призначали по 1 табл. 4 рази на день, після прийому їжі.

Групу порівняння склали 20 дітей, аналогічних за віком, яким зазначений профілактичний курс не проводився. Критеріями оцінки були частота ГРІ за 3 місяці спостереження, вираженість клінічних ознак захворювання, наявність ускладнень. Критеріями виключення із груп спостереження були: розвиток ускладнень захворювання (гострої респіраторної інфекції), які потребують призначення системних антибіотиків; припинення прийому препарату; неявка на контрольний огляд.

Результати дослідження. Спостереження за дітьми досліджуваних груп, свідчить про порівняно меншу частоту респіраторних інфекцій у групі дітей, які одержували Еребру (25,4% дітей порівняно із 45%). У переважної частини дітей основної групи перебіг респіраторних захворювань був легким у 64,3% випадків; у групі порівняння – лише у 44,4%. Одержані дані співпадають з результатами літературних джерел щодо вірогідно меншої частоти бактеріальних ускладнень з боку ротоглотки у хворих основної групи (лише 12%) порівняно із контрольною групою дітей – 29% та зменшенні частоти епізодів ГРВІ у 1,6 рази у дітей, які приймали Еребру з профілактичною метою [3].

Переважно легкий перебіг захворювання у дітей, що отримували профілактичний курс Еребри, характеризувався меншою потребою у призначенні антибактеріальних, жарознижуючих та антигістамінних засобів. Також більш легкий перебіг ТФ відображувався на кількості пропущених днів через хворобу: в групі школярів, що отримували профілактичний курс Еребри, тривалість пропусків була достовірно менше ($4,2 \pm 1,6$ доби), ніж у дітей групи порівняння ($6,4 \pm 2,1$ доби).

Діти обох груп, які захворіли на гостру респіраторну інфекцію і мали прояви гострого вірусного тонзилофарингіту, отримували амбулаторне лікування. За дизайном спостереження, критеріями оцінки були вираженість клінічних проявів гострого ТФ. Слід зазначити, що у дітей обох груп були

відсутні на момент звернення показання до госпіталізації та призначення системних антибіотиків.

З метою оцінки ефективності комплексної симптоматичної терапії гострого тонзилофарингіту у дітей з ГРВІ, 30 пацієнтів основної групи отримували впродовж 7 діб Еребру згідно з інструкцією, на тлі загальних заходів лікування респіраторних вірусних інфекцій (ліжковий режим, рясне пиття, зрошення порожнини носа сольовими розчинами, застосування жарознижувальних, протикашльових засобів за потребою). Діти із групи порівняння (15 хворих) дотримувались лише загальних заходів лікування ГРВІ. При огляді у хворих домінували явища фарингіту на тлі симптомів інтоксикації (переважно субфебрильна температура тіла, цефалгія, міалгія, зниження апетиту, млявість, нездужання). Стан дітей оцінювався при первинному огляді під час ГРВІ, на 3 і 7-у добу захворювання.

Вираженість больового синдрому оцінювали пацієнти (або їх батьки) за допомогою візуально-аналогової шкали, при цьому за «0» приймалося відсутність больових відчуттів, за «10» – максимальна вираженість болю. Під час візитів хворого, за 4-бальною шкалою лікар оцінював місцеві симптоми запалення в ротоглотці (гіперемія слизової оболонки, набряк м'яких тканин задньої і бічних стінок ротоглотки, вираженість лімфоїдних грануляцій задньої стінки глотки і дужок). Переносимість препарату хворі оцінювали самостійно за 4-бальною візуально-аналоговою шкалою на 7-у добу лікування. Статистична обробка результатів дослідження проведена за допомогою пакетів програм Statgraphics Plus 3.0, Microsoft Excel 97 з використанням параметричних і непараметричних критеріїв.

На момент первинного огляду під час ГРВІ, вираженість больової реакції (рис. 1) у дітей обох груп була співставна. На 3-ю добу лікування усі пацієнти відзначали значне зменшення больового синдрому, однак у хворих основної групи його регрес був прискореним: помірна біль у ротоглотці спостерігалася в у 10% пацієнтів основної, порівняно із 38,5% у контрольній групі ($p>0,05$). Відсутність болю в ротоглотці на 3 добу реєструвалася у 2 рази частіше в групі пацієнтів, що отримували в якості місцевої терапії Еребру ($p>0,05$). До 7-ї доби терапії у дітей обох груп болі не відзначалося у більшій частини спостережених; проте легка хворобливість або відчуття дискомфорту в горлі зберігалася лише у 7,5% пацієнтів основної групи і у 23% дітей групи порівняння ($p>0,05$).

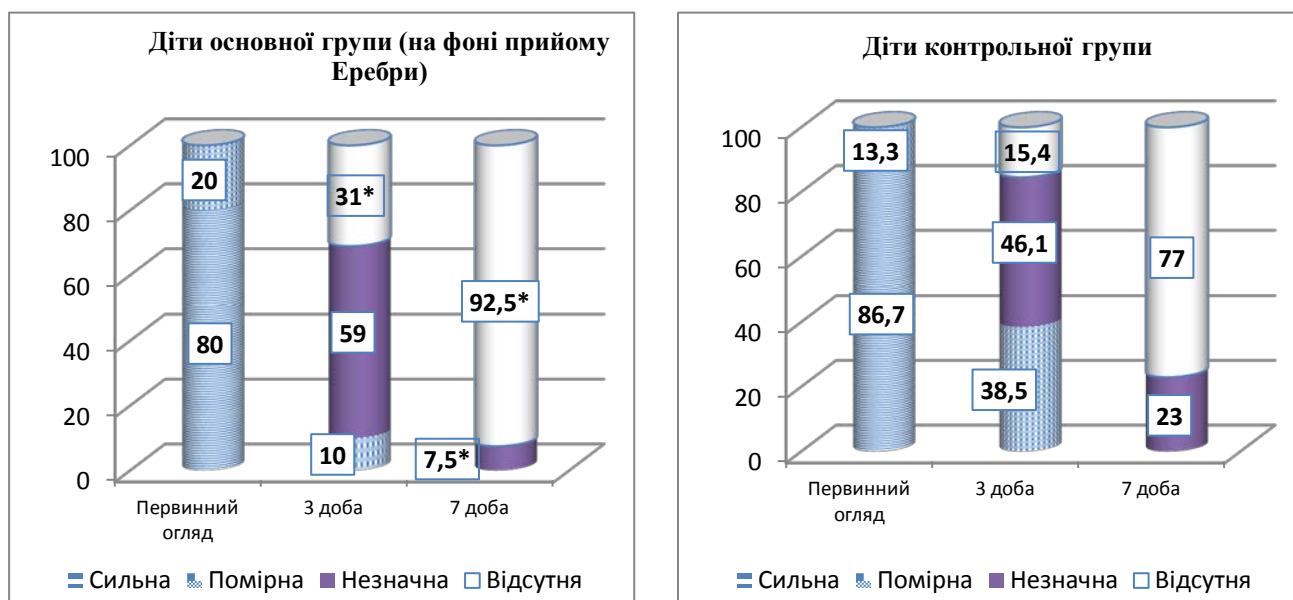


Рис. 1. Вираженість болю в горлі у дітей груп спостереження в динаміці.

Починаючи з першої доби діти основної групи відзначали знеболюючу дію при прийомі Еребри тривалістю до 2-х годин.

За даними фарингоскопії, регрес основних симптомів також вірогідно швидше відбувався в групі дітей, які отримували Еребру (рис. 2). На 3 добу лікування, наявність помірно виражених ознак запалення ротоглотки

відмічена у 37,9% основної групи, порівняно із 53,9% дітей із групи порівняння.

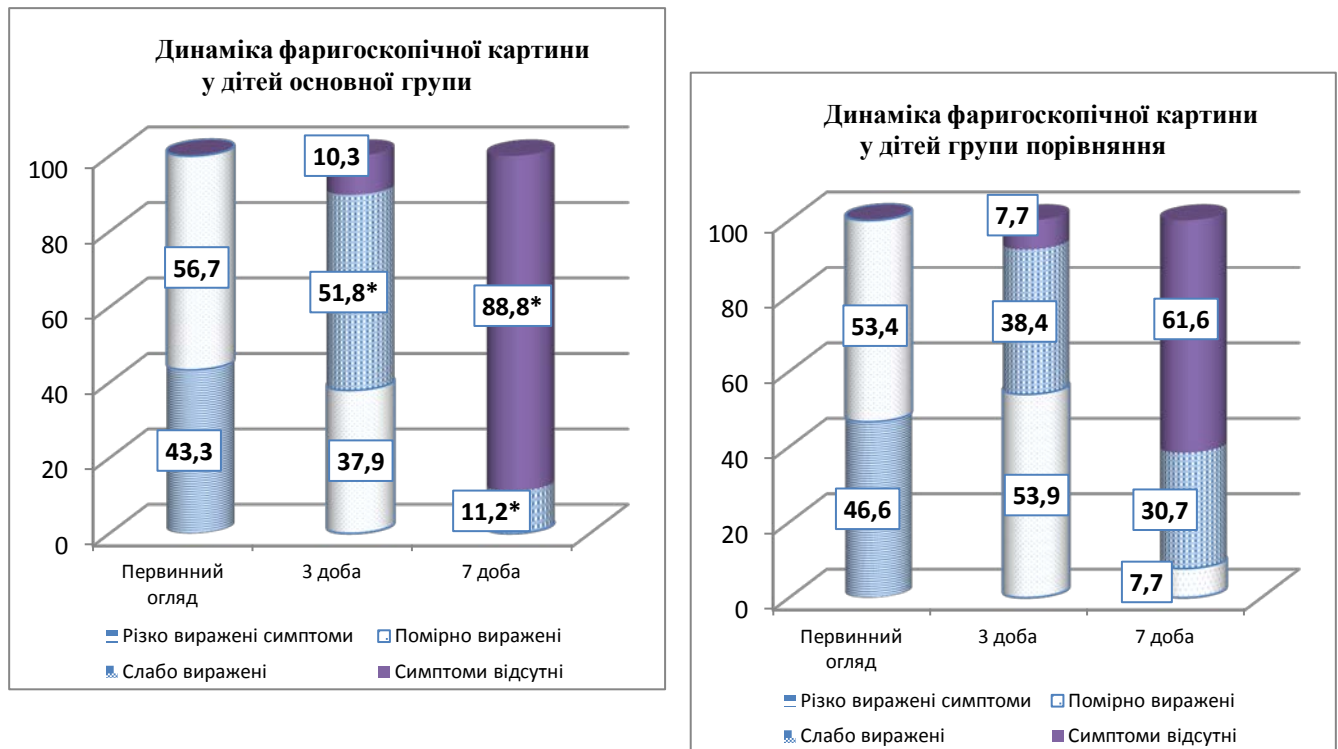


Рис. 2. Динаміка фарингоскопічної картини у дітей груп спостереження в динаміці.

У переважної дітей основної групи (88,8%) на 7 добу були відсутні явища ТФ; тоді як у групі порівняння, відновлення фарингоскопічної картини мало місце у 61,6% ($p < 0,05$). Переносимість лікування у пацієнтів, що отримували Еребру була добра; у жодного хворого не відмічалось побічних симптомів при прийомі препарату.

В ході дослідження встановлено зниження (у 2,5 рази) ризику формування вторинних бактеріальних ускладнень у дітей з ГРВІ, що отримували в якості місцевої терапії Еребру. Порівняно менший об'єм симптоматичної терапії (жарознижуючі, протизапальні, десенсебілізуючі) та менша тривалість пропусків шкільних занять (у 1,5 рази) мали місце у дітей основної групи.

Висновки. Гострий тонзилофарингіт у дітей є переважно вірусної етіології і у більшості дітей не передбачає призначення антибактеріальної терапії.

Включення до комплексної симптоматичної терапії гострого ТФ у дітей препарату рослинного походження «Еребра» забезпечує мінімізацію об'єму лікування та зниження частоти вторинних бактеріальних ускладнень.

Застосування 2-тижневого профілактичного курсу у передепідемічний сезон зменшує ризик рекурентних респіраторних інфекцій.

Список використаної літератури.

1. Бортникова В.В. Экспериментальное изучение безопасности гипорамина - нового фитопрепарата противовирусного действия // Биомедицина. - 2011. - № 3 - С. 106–108.
2. Ершова И.Б. эффективность гипорамина (эребра) в лечении и профилактике вирусных заболеваний у детей / Здоровье ребенка. – 2014. - №8 (59): 55-58.
3. Крамарев С.А., Виговская О.В. Инновации в лечении и профилактике острых респираторных вирусных инфекций у детей /Современная педиатрия 2016.1(73):75-81.
4. Крючко Т.О., Кушнерева Т.В., Остапенко В.П., Коленко І.О. Проблемні питання амбулаторного ведення дітей з гострими респіраторними вірусними інфекціями / Современная педиатрия. -2014. №8(64):65–69.
5. Рублева О.В. К вопросу о терапии и профилактике вирусных инфекций /Поликлиника. – 2012. №4. – с. 108-110.
6. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Гаспарян С.Ф. и др. Выбор оптимального средства для местного лечения фарингита у детей. / Здоровье ребенка. – 2014. - №1 (52). - с. 105-109.
7. Harold K Simon. Pediatric Pharyngitis Treatment & Management <https://emedicine.medscape.com/article/967384-treatment>

8. Krejcarov J., Strakov E., Such P. Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) as a potential source of nutraceuticals and its therapeutic possibilities - a review /ACTA VET. BRNO 2015, 84: 257–268; doi:10.2754/avb201584030257.
9. Kuduban O., Mazlumoglu MR, et al. The effect of hippophae rhamnoides extract on oral mucositis induced in rats with methotrexate. /J Appl Oral Sci. 2016 Sep-Oct;24(5):423-430. doi: 10.1590/1678-775720160139.
10. Nitin K. Upadhyay, M.S. Yogendra Kumar, Asheesh Gupta. Antioxidant, cytoprotective and antibacterial effects of Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) leaves. / Food and Chemical Toxicology 48 (2010) 3443–3448. doi:10.1016/j.fct.2010.09.019.
11. Qadir Muhammad Imran, Khizar A., Adnan Y., Rehan S.S. activity of sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) /Pak. J. Pharm. Sci., Vol.29, No.5, September 2016, pp.1711-1713.
12. Rafalska A., Abramowicz K., Krauze M. Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) as a plant for universal application /World Scientific News 72 (2017) 123-140.
13. Sore throat (acute): antimicrobial prescribing NICE guideline. Published: 26 January 2018. 25p. <https://www.nice.org.uk/terms-and-conditions#notice-of-rights>.
14. Stelter K. Tonsillitis and sore throat in children /GMS Current Topics in Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery 2014, Vol. 13. https://www.researchgate.net/publication/307757733_Tonsillitis_and_sore_throat_in_children.
15. Tatochenko V., Cherkasova E., Kuznetsova T. Acute Tonsillitis and Bronchitis in Russian Primary Pediatric Care: Prevailing Antibacterial Treatment Tactics and Their Optimization //American Journal of Pediatrics. Volume 4, Issue 3, September 2018, Page: 46-51.

16. Udayan K. Shah Tonsillitis and Peritonsillar Abscess Guidelines / Drugs & Diseases - Otolaryngology and Facial Plastic Surgery. Updated: Mar 19, 2018
<https://emedicine.medscape.com/article/871977-overview>.